

Media Medika Muda

Copyright©2018 by Medical Faculty of Diponegoro University

Volume 3, Nomor 3

ARTIKEL ASLI

September – Desember 2018



KORELASI ANTARA KADAR TNF- α PLASMA DENGAN NILAI KETEBALAN INTIMA MEDIA (KIM) ARTERI KAROTIS PADA PASIEN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK (LES) (STUDI KASUS DI RSUP Dr. KARIADI SEMARANG)

Hesti Triwahyu Hutami¹⁾, Rahmayanti Hellmi²⁾, Bantar Suntoko²⁾, Suyanto Hadi²⁾, Charles Limantoro³⁾

CORRELATION BETWEEN LEVEL OF TNF- α PLASMA
WITH CAROTID INTIMA MEDIA THICKNESS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)
(CASE STUDY IN Dr KARIADI GENERAL HOSPITAL)

ABSTRACT

Background: Long-term complications and mortality of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) associated with vascular disease and atherosclerosis. Atherosclerosis is clinically preceded by changes in the walls of arteries, known as intima media thickness (IMT) and plaque formation. IMT can be measured by B-mode ultrasonography of the carotid arteries. Atherosclerosis is an inflammatory process that was affected by inflammatory cytokines including TNF- α . The role of TNF- α is important in SLE disease, so it is important looking for correlation between plasma level of TNF- α with carotid artery IMT from patient suffering from SLE. The objectives of this study was to determine the correlation between plasma level of TNF- α with carotid artery IMT from patient suffering from SLE in Dr. Kariadi hospital.

Methods: This was a cross sectional study. The subjects of the study was 32 people, consisting of women aged ≥ 18 years. Statistical test using unpaired t-test and Spearman rank correlation test. Further specified cut of point from plasma levels of TNF- α to carotid artery IMT from patient suffering from SLE.

Results: From this study showing that there were 20 subject (62.50%) have a carotid artery IMT. There were no differences in plasma levels of TNF- α to carotid artery IMT from patient suffering from SLE ($p=0.405$, 95% CI -2.34 until 5,64). There were no significant correlation between plasma level of TNF- α with carotid artery IMT from patient suffering from SLE ($p=0.075$; $r= -0.319$). Subjects with high plasma levels of TNF- α , carotid artery IMT value is comparable with the subject without higher TNF- α levels (31.25% vs 31.25%). We did 'nt define the cut-off point plasma level of TNF- α to carotid artery IMT of the patient suffering from SLE in Dr. Kariadi hospital.

Conclusion: There were no differences in plasma levels of TNF- α to carotid artery IMT from patient suffering from SLE. There were no significant correlation between plasma levels of TNF- α with carotid artery IMT in patient suffering from SLE in Dr. Kariadi hospital. We did 'nt define the cut-off point plasma level of TNF- α to carotid artery IMT from the patient suffering from SLE in Dr. Kariadi hospital.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus, TNF- α , Intima Media Thickness of Carotid Artery

ABSTRAK

Latar belakang: Komplikasi dan mortalitas jangka panjang Lupus Eritematosus Sistemik (LES) berkaitan dengan penyakit vaskular dan aterosklerosis. Aterosklerosis secara klinis didahului dengan perubahan dinding arteri, yang disebut sebagai ketebalan intima media (KIM) dan pembentukan plak. KIM dapat diukur dengan menggunakan B-mode ultrasonografi arteri karotis. Aterosklerosis merupakan proses inflamasi yang dipengaruhi oleh sitokin inflamasi diantaranya TNF- α . Peran TNF- α cukup penting dalam penyakit LES, sehingga perlu dicari korelasi antara kadar TNF- α plasma dengan KIM arteri karotis pasien LES. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya korelasi antara kadar TNF- α plasma dengan KIM arteri karotis pasien LES di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional*. Subyek penelitian sebesar 32 orang, terdiri dari perempuan usia ≥ 18 tahun.

¹⁾ Staf Pengajar Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNDIP

²⁾ Staf Pengajar Sub Bagian Rematologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNDIP

³⁾ Staf Pengajar Sub Bagian Kardiologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNDIP

Uji statistik dengan menggunakan uji beda *t-test* tidak berpasangan dan uji korelasi *Rank Spearman*. Selanjutnya ditentukan *cut-of point* kadar TNF- α plasma terhadap nilai KIM arteri karotis pasien LES.

Hasil: Dari semua subyek penelitian, didapatkan 20 orang (62,50%) mempunyai nilai KIM tebal. Tidak terdapat perbedaan kadar TNF- α plasma pada subjek pasien LES dengan nilai KIM tebal dan tidak tebal ($p=0,405$, 95%CI -2,34 s.d. .564). Tidak didapatkan korelasi bermakna antara kadar TNF- α plasma dengan nilai KIM arteri karotis pasien LES ($p=0,075$; $r = -0,319$). Subjek dengan kadar TNF- α plasma tinggi, didapatkan nilai KIM yang tebal sebanding dengan subjek dengan kadar TNF- α yang tidak tinggi (31,25% vs 31,25%). Tidak didapatkan nilai *cut-of point* kadar TNF- α plasma terhadap nilai KIM arteri karotis pasien LES.

Simpulan: Tidak terdapat perbedaan kadar TNF- α plasma pada subjek pasien LES dengan nilai KIM tebal dan tidak tebal. Tidak didapatkan korelasi bermakna antara kadar TNF- α plasma dengan KIM arteri karotis pasien LES. Tidak didapatkan nilai *cut-of point* kadar TNF- α plasma terhadap nilai KIM arteri karotis pasien LES.

Kata kunci : Lupus Eritematosus Sistemik, TNF- α , Ketebalan Intima Media Arteri Karotis.

PENDAHULUAN

Penyakit Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan penyakit inflamasi autoimun kronis dengan etiologi yang belum diketahui serta manifestasi klinis, perjalanan penyakit dan prognosis yang sangat beragam. Penyakit ini terutama menyerang wanita usia reproduksi dengan angka kematian yang cukup tinggi. Faktor genetik, imunologi dan hormonal serta lingkungan diduga berperan dalam patofisiologi LES. Manifestasi klinis LES sangat luas, meliputi keterlibatan kulit dan mukosa, sendi, darah, jantung, paru, ginjal, susunan saraf pusat (SSP) dan sistem imun. Di Amerika Serikat, orang Afrika, Hispanic dan Asia, jika dibandingkan dengan ras dan etnik lain, mempunyai prevalensi LES yang meningkat dan melibatkan organ vital. Pada tahun pertama mortalitas LES berkaitan dengan aktifitas penyakit dan infeksi, sedangkan dalam jangka panjang berkaitan dengan penyakit vaskular dan aterosklerosis.¹

Pasien LES mempunyai risiko 6 kali mengalami aterosklerosis dibandingkan populasi secara umum.² Aterosklerosis secara klinis didahului dengan perubahan dinding arteri, yang disebut sebagai ketebalan intima media (KIM) dan pembentukan plak.³⁻⁴ KIM berhubungan dengan risiko kardiovaskuler, prevalensi dan insidensi kejadian kardiovaskuler serta tingkat aterosklerosis dalam arteri. Hal ini mendukung konsep bahwa KIM dapat digunakan sebagai penanda pengganti aterosklerosis.⁵

Kejadian kardiovaskuler pada LES yang tidak dapat dijelaskan semata mata oleh faktor risiko tradisional, hal ini menunjukkan bahwa inflamasi kronis yang berhubungan dengan kondisi tersebut akan mempercepat terjadinya aterosklerosis dan meningkatkan morbiditas dan mortalitas.⁶⁻⁸

Inflamasi berperan dalam seluruh tahap proses aterotrombosis, yaitu terjadi aktivasi makrofag, limfosit T dan sel otot polos vaskuler akan menyebabkan pelepasan beberapa mediator, seperti *adhesion molecules*, sitokin, kemokin dan *growth factor*, yang semuanya berperan penting dalam aterogenesis.⁹ Beberapa sitokin yang berperan antara lain IL-6, IL-1, IL-10, IFN- γ , tumor necrosis factor- α (TNF- α) dan CRP, dan beberapa diantaranya diekspresikan pada aterosklerosis.¹⁰⁻¹¹

Pada LES terdapat beberapa sitokin yang berperan penting, antara lain sitokin inflamasi seperti interferon tipe I dan tipe II, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), IL-21, IL-17, serta sitokin imunomodulator seperti IL-10 dan TGF- β .¹² Peran TNF- α pada LES masih menjadi pertentangan. Beberapa penelitian pada pasien LES menunjukkan adanya peningkatan kadar sitokin TNF- α .¹³⁻⁶ Penelitian oleh Studnicka dkk dan Gabay C dkk menunjukkan peningkatan kadar TNF- α pada pasien LES berhubungan dengan aktifitas penyakit.¹⁴⁻⁵ Penelitian lain oleh Zhu LJ dkk menyatakan sebaliknya yaitu peningkatan plasma TNF- α tidak berhubungan dengan aktifitas penyakit.¹⁷ Penelitian Gomez D dkk menunjukkan bahwa kadar TNF- α lebih tinggi pada pasien dengan penyakit inaktif yang menunjukkan peran protektif TNF- α pada LES.¹⁸ Penelitian pada tikus dengan kadar TNF- α rendah akan berkembang menjadi penyakit autoimun. Pada kejadian kardiovaskuler yang berhubungan dengan LES, TNF- α dianggap sebagai faktor utama aterosklerosis melalui efek hipertrigliseridemia dan memicu inflamasi.¹⁹ Hal ini didukung oleh penelitian yang menunjukkan adanya perubahan metabolisme lipid yang dipicu oleh TNF- α ²⁰⁻¹ dan penelitian binatang yang menunjukkan gangguan toleransi glukosa dan resistensi insulin yang berat setelah pemberian TNF- α .²² Penelitian Edith MW

dkk pada pasien LES di *African American* menunjukkan adanya hubungan antara TNF- α dengan KIM, yang sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan hubungan TNF- α dengan perubahan endotelium dan hipertensi.²³ Namun penelitian oleh Roman dkk menunjukkan tidak adanya hubungan antara TNF- α , IL-6 dan CD40L dengan plak karotis pada LES.²⁴ Berdasarkan keragaman peran sitokin TNF- α pada pasien LES maupun kejadian aterosklerosis sebagai komplikasi kardiovaskuler LES, maka dilakukan penelitian untuk menilai korelasi antara kadar TNF- α plasma dengan KIM pada pasien LES.

Tujuan penelitian

Maksud dari penelitian ini untuk mengetahui ada tidaknya korelasi antara kadar TNF- α plasma dengan KIM pada pasien LES.

METODE

Tempat penelitian adalah poliklinik rawat jalan Ilmu Penyakit Dalam sub bagian reumatologi RSUP Dr. Kariadi dan bangsal rawat inap RSUP Dr. Kariadi Semarang. Waktu penelitian adalah pada bulan 1 Mei 2015 – 31 Juli 2015. Desain penelitian adalah *cross-sectional*. Populasi penelitian adalah pasien LES yang menjalani rawat inap di bangsal RSUP Dr. Kariadi dan rawat jalan di poliklinik RSUP Dr. Kariadi.

Sampel penelitian adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi penelitian, yaitu pasien LES yang didiagnosis berdasarkan kriteria ACR revisi 1997 dengan jenis kelamin laki laki dan perempuan, usia ≥ 18 tahun dan bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah pasien LES yang didiagnosis berdasarkan kriteria ACR revisi 1997 dan menderita penyakit autoimun lainnya (Spondilitis Ankilosa, Artritis Reumatoid). Cara pengambilan sampel dengan *consecutive sampling*.

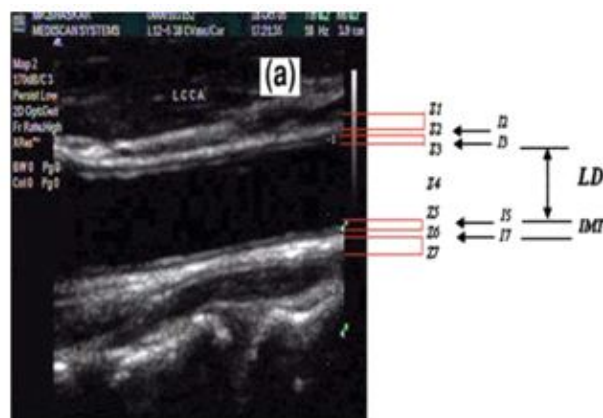
Data yang diambil meliputi data primer dan sekunder. Data primer diambil secara langsung dengan wawancara menggunakan kuesioner antara lain usia, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, lama sakit LES, lama dan dosis steroid, tekanan darah, berat badan, tinggi badan, pemeriksaan USG karotis dan kadar TNF- α plasma. Data sekunder dikumpulkan dari catatan medik pasien LES rawat jalan di klinik Rematologi RSUP

Dr. Kariadi dan bangsal rawat inap RSUP Dr. Kariadi Semarang antara lain usia saat didiagnosis LES, lama sakit, kadar kolesterol, TG, HDL, LDL, proteinuria, gula darah, lama dan dosis kortikosteroid.

Kadar TNF- α plasma diperiksa dengan menggunakan metoda *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Sampel darah disimpan (*archived sample*) di laboratorium GAKI FK UNDIP Semarang pada suhu -20 sampai -80°C . Pengukuran kadar TNF- α plasma dengan metode ELISA menggunakan mesin *microplate reader* ELX 800 (Bio-Tech Instrumen Inc) pada panjang gelombang 400 nm. Kadar TNF- α plasma orang normal $< 2,82$ pg/ml. Pengukuran ketebalan intima media atau *Intima media thickness* (IMT) menggunakan mesin USG B mode.

KIM adalah jarak antara batas lumen intimal dan pertemuan tunika media-adventisia, dilakukan oleh operator yang mempunyai sertifikat. Pada USG, KIM adalah jarak antara dua garis ekhogenik yang dipisahkan area hipoechoik, dinyatakan dalam mm. Dicatat dalam kelompok menjadi menebal bila minimal salah satu RCCA dan atau LCCA menebal. Usia < 21 tahun, tebal KIM $> 0,04$ cm di daerah a.karotis komunis. Usia > 21 tahun, tebal KIM $> \{0,04 + (\text{umur} - 21 \text{ tahun})\} \times 0,001$ cm di daerah a.karotis komunis. Dikatakan tidak menebal bila tidak termasuk dalam kriteria tebal. Pemeriksaan menggunakan USG B-Mode merk esaote MyLab 40.

Pada gambar 1 memperlihatkan zona echo dan interface (I) di dinding arteri karotis. Ditunjukkan zone echo (Z1-Z7) dan jarak dalam pembuluh darah : *near wall* (12-13) dan *far wall* (15-17). Jarak



Gambar 1. Proyeksi longitudinal dari CCA⁵

antara I3-I5 adalah lumen diameter (LD). KIM adalah jarak antara garis ekhogenik pertama (jarak lumen-intima) dan garis ekhogenik kedua (jarak media-adventisia) di dinding arteri.

Data yang terkumpul ditabulasi dan diproses dengan program SPSS versi 17.0. Untuk menganalisa adanya perbedaan kadar TNF- α plasma pada pasien LES dengan nilai KIM yang tebal dan tidak tebal dilakukan uji beda *t-test*. Untuk menganalisa hubungan variabel perancu (katagorikal) dengan nilai KIM pasien LES di RSUP Dr. Kariadi dilakukan uji beda *Mann Whitney test*. Uji hipotesis untuk mencari korelasi kadar TNF- α plasma dengan nilai KIM arteri karotis pada LES di RSUP Dr. Kariadi dilakukan dengan uji korelasi *Rank Spearman* dengan α : 0,05, disertai dengan nilai koefisien korelasi (r). Menentukan *cut-off point* kadar TNF- α plasma yang mempunyai korelasi dengan nilai KIM arteri karotis dengan menggunakan kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC).

HASIL PENELITIAN

Dari 32 sampel penelitian, didapatkan karakteristik sebagai berikut :

Karakteristik	Rerata \pm SD	Median	Min	Maks
Usia (tahun)	33,33 \pm 12,23	31,75	18,25	63,75
Lama sakit (tahun)	2,64 \pm 3,62	13,5	12	15
Lama kortikosteroid (tahun)	2,64 \pm 3,62	13,5	12	15
Dosis kortikosteroid (mg/hr)	23,39 \pm 25,82	12,67	4	113,63
Kolesterol total (mg/dl)	233,0 \pm 75,77	220,00	113	450
Trigliserid (mg/dl)	185,97 \pm 120,90	168,50	60	616
Kolesterol LDL (mg/dl)	144,06 \pm 48,52	140,00	61	272
Kolesterol HDL (mg/dl)	55,06 \pm 15,01	53,00	27	100
BMI (kg/m ²)	21,81 \pm 3,20	21,69	16	33
Nilai Mex-SLEDAI	6,78 \pm 5,110	6	0	19
TNF- α (pg/ml)	10,24 \pm 5,32	11,655	0,698	22,209

Karakteristik	N	%
Usia		
\leq 40 tahun	24	75
$>$ 40 tahun	8	25
Lama sakit		
$<$ 5 tahun	28	87,50
\geq 5 tahun	4	12,50
Lama kortikosteroid		
$<$ 5 tahun	28	87,50
\geq 5 tahun	4	12,50
Dosis kortikosteroid		
$>$ 10mg/hr	18	56,30
\leq 10mg/hr	14	43,80
Dislipidemia		
Ya	29	90,60
Tidak	3	9,40
Obesitas		
Ya	2	6,3
Tidak	30	93,75
Keterlibatan ginjal		
Ada	12	37,5
Tidak	20	62,5
Hipertensi		
Ya	17	53,125
Tidak	15	46,875
Aktifitas LES aktif (Nilai Mex-SLEDAI $>$ 2)		
Ya	29	90,625
Tidak	3	9,375
Diabetes melitus		
Ya	1	3,125
Tidak	31	96,875
Pemakaian imunosupresan		
Klorokuin	0	0
Azatioprine	5	15,60
Siklosporin	9	28,10
Siklofosamid	3	9,40
Methotrexate	1	3,10
MMF	6	18,80
Peningkatan TNF-α		
Ya	28	87,50
Tidak	4	12,50

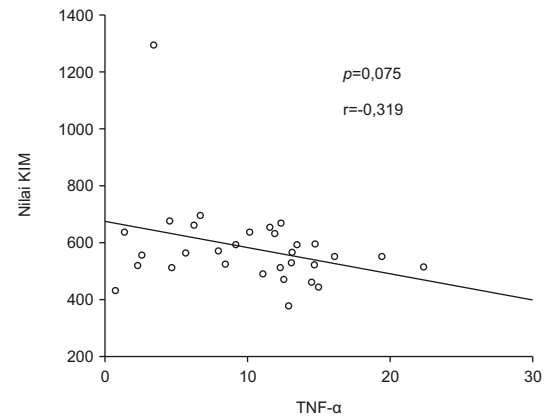
Tabel 3. Gambaran nilai KIM pada masing masing karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	KIM Tebal	KIM Tidak Tebal	<i>p</i>
Usia			
≤ 40 tahun	19 (59,375%)	5 (15,625%)	0,038
> 40 tahun	1 (3,12%)	7 (21,875%)	
Lama Sakit			
< 5 tahun	19 (59,37%)	9 (28,12%)	0,016
≥ 5 tahun	1 (3,12%)	3 (9,37%)	
Lama steroid			
< 5 tahun	19 (59,37%)	9 (28,12%)	0,016
≥ 5 tahun	1 (3,12%)	3 (9,37%)	
Dosis steroid			
≤ 10 mg	10 (31,25%)	4 (12,50%)	0,034
> 10 mg	10 (31,25%)	8 (25%)	
Dislipidemia			
Ya	18 (56,25%)	11 (34,375)	0,580
Tidak	2 (6,25%)	1 (3,125%)	
Hipertensi			
Ya	10 (31,25%)	7 (21,875%)	0,202
Tidak	10 (31,25%)	5 (15,625%)	
Obesitas			
Ya	1 (3,125%)	1 (3,125%)	0,488
Tidak	19 (59,375%)	11 (34,375%)	
Keterlibatan ginjal			
Ya	8 (25%)	4 (12,5%)	0,053
Tidak	12 (37,5%)	8 (25%)	
Aktifitas LES aktif (Nilai Mex SLEDAI >2)			
Ya	20 (62,5%)	9 (28,125%)	0,538
Tidak	0	3 (9,375%)	

Tabel 4. Perbandingan peningkatan TNF- α dengan peningkatan KIM

Karakteristik	KIM Tebal	KIM Tidak Tebal	n (%)
TNF- α tinggi	18 (56,2%)	10 (31,2%)	28 (87,50%)
TNF- α tidak tinggi	2 (6,2%)	2 (6,2%)	4 (12,5%)

Dari semua subjek penelitian, didapatkan 20 orang (62,5%) mempunyai KIM yang menebal, yaitu pada kelompok usia ≤40 tahun sebanyak 19 orang (95,0%) dan kelompok usia >40 tahun sebanyak 1 orang (5,0%).



Gambar 2. Korelasi kadar TNF- α plasma dengan nilai KIM arteri karotis pasien LES

Dari 32 subjek penelitian didapatkan 28 orang (87,50%) memiliki kadar TNF- α plasma yang tinggi, dengan rerata kadar TNF- α plasma sebesar 10,24 ± 5,32 pg/ml.

Pada 32 subjek penelitian, didapatkan 20 orang (62,50%) memiliki nilai KIM arteri karotis yang tebal. Dari subjek penelitian yang memiliki nilai KIM yang tebal, 18 orang (56,2%) memiliki kadar TNF- α plasma yang tinggi. Dengan menggunakan uji *T-test* tidak berpasangan, dilakukan uji beda untuk menilai apakah terdapat perbedaan kadar TNF- α plasma pada subjek dengan nilai KIM yang tebal dan tidak tebal. Didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan kadar TNF- α plasma yang bermakna antara subjek pasien LES dengan nilai KIM yang tebal dan tidak tebal, dengan nilai *p*=0,405, perbedaan rerata 1,65, dengan *confidence interval* -2,34 s.d .5,64. Analisis statistik untuk menilai korelasi kadar TNF- α plasma dengan nilai KIM arteri karotis pasien LES, dengan menggunakan uji korelasi Rank Spearman, dan didapatkan hasil bahwa tidak ada korelasi yang bermakna antara kadar TNF- α plasma dengan nilai KIM arteri karotis pasien LES (*p*=0,075, *r*=-0,319). Korelasi kadar TNF- α plasma dengan nilai KIM arteri karotis pasien LES dapat digambarkan pada grafik *scattered plot* (Gambar 2).

Pada penelitian ini tidak dapat ditentukan *cut-off point* dari kadar TNF- α plasma terhadap nilai KIM arteri karotis pasien LES, karena sebaran kadar TNF- α plasma yang tidak normal pada kurva ROC, serta tidak didapatkan kadar TNF- α plasma yang mempunyai sensitifitas dan spesifisitas yang cukup (mendekati 100%) untuk menyebabkan nilai KIM

tebal. Hubungan variabel perancu dengan nilai KIM arteri karotis pasien LES dapat ditunjukkan pada tabel 5 sebagai berikut:

Tabel 5. Hubungan variabel perancu dengan nilai KIM arteri karotis pasien LES

No.	Variabel Perancu	Variabel Dependen	Hasil	p
1.	Usia	KIM arteri karotis	Terdapat perbedaan usia yang bermakna pada subjek pasien LES dengan nilai KIM arteri karotis yang tebal dan tidak tebal.	0,038*
2.	Lama sakit	KIM arteri karotis	Terdapat perbedaan lama sakit yang bermakna pada subjek pasien LES dengan nilai KIM arteri karotis yang tebal dan tidak tebal.	0,016*
3.	Lama kortikosteroid	KIM arteri karotis	Terdapat perbedaan lama kortikosteroid yang bermakna pada subjek pasien LES dengan nilai KIM arteri karotis yang tebal dan tidak tebal.	0,016*
4.	Dosis kortikosteroid	KIM arteri karotis	Terdapat perbedaan dosis kortikosteroid yang bermakna pada subjek pasien LES dengan nilai KIM arteri karotis yang tebal dan tidak tebal.	0,034*
5.	Keterlibatan ginjal	KIM arteri karotis	Tidak terdapat perbedaan keterlibatan ginjal yang bermakna pada subjek pasien LES dengan nilai KIM arteri karotis yang tebal dan tidak tebal.	0,053*
6.	Obesitas	KIM arteri karotis	Tidak terdapat perbedaan obesitas yang bermakna pada subjek pasien LES dengan nilai KIM arteri karotis yang tebal dan tidak tebal.	0,488*
7.	Hipertensi	KIM arteri karotis	Tidak terdapat perbedaan hipertensi yang bermakna pada subjek pasien LES dengan nilai KIM arteri karotis yang tebal dan tidak tebal.	0,202*
8.	Dislipidemia	KIM arteri karotis	Tidak terdapat perbedaan dislipidemia yang bermakna pada subjek pasien LES dengan nilai KIM arteri karotis yang tebal dan tidak tebal.	0,580*
9.	Aktifitas penyakit	KIM arteri karotis	Tidak terdapat perbedaan aktifitas penyakit yang bermakna pada subjek pasien LES dengan nilai KIM arteri karotis yang tebal dan tidak tebal.	0,538*

*Uji Mann-Whitney

Tabel 6. Hasil Uji Regresi Logistik Pengaruh Variabel Perancu Terhadap Nilai KIM Arteri Karotis

No.	Variabel Perancu	p	95% Confidence Interval
1.	Usia	0,035	0,003 – 0,803
2.	Lama sakit	0,850	0,072 – 24,399
3.	Dosis kortikosteroid	0,604	0,358 – 5,843
4.	Keterlibatan ginjal	0,706	0,095 – 4,904
5.	Hipertensi	0,139	0,662 – 18,847

Analisa multivariat dengan uji regresi logistik dilakukan terhadap variabel-variabel perancu yang mempunyai nilai $p < 0,25$, untuk menilai variabel yang mana yang paling berpengaruh terhadap variabel dependen yaitu nilai KIM arteri karotis pasien LES. Hasil uji regresi logistik dapat diketahui bahwa variabel usia merupakan variabel perancu yang paling berpengaruh terhadap ketebalan nilai KIM arteri karotis pasien LES di RSUP Dr. Kariadi ($p = 0,035$).

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan 20 orang (62,5%) mempunyai nilai KIM yang tebal. Hal ini sesuai dengan penelitian Belibou C *et al* yang melaporkan adanya peningkatan nilai KIM pada 51,4% pasien LES, dengan rerata $0,89 \pm 0,16$ mm. Tingginya prevalensi nilai KIM arteri karotis yang menebal pada penelitian ini disebabkan tingginya prevalensi faktor-faktor risiko yang berperan pada terjadinya aterosklerosis, yaitu hipertensi (53,1%), dislipidemia (90,6%) dan aktifitas LES aktif (90,62%).²⁵

Uji beda dengan *t-test* tidak berpasangan digunakan untuk membuktikan hipotesis penelitian ini. Hasilnya menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan kadar TNF- α plasma terhadap nilai KIM arteri karotis yang tebal dan tidak tebal pada pasien LES di RSUP Dr Kariadi Semarang ($p = 0,405$, perbedaan rerata 1,65, dengan *confidence interval* -2,34 s.d .5,64). Uji korelasi dengan *Rank Spearman* yang menghubungkan variabel kadar TNF- α plasma dengan nilai KIM arteri karotis menunjukkan tidak ada korelasi yang bermakna antara kadar TNF- α plasma dengan nilai KIM arteri karotis pasien LES di RSUP Dr. Kariadi Semarang ($p = 0,075$, $r = -0,319$), sehingga hasil penelitian ini tidak sesuai dengan hipotesis. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian oleh Williams EM *et al* yang

melaporkan bahwa TNF- α berhubungan dengan KIM arteri karotis ($r=0.17, p=0.05$).²³

Ketidaksesuaian hasil penelitian ini dengan landasan teori tentang korelasi kadar TNF- α plasma dengan nilai KIM arteri karotis pasien LES antara lain disebabkan penggunaan steroid oleh sebagian besar subjek pasien LES. Kadar TNF- α plasma mengalami peningkatan pada keadaan akut (infeksi bakteri, virus, parasit) maupun kronis (memicu aterosklerosis dan resistensi insulin), sedangkan pada pasien LES rentan mengalami peningkatan kadar TNF- α plasma karena kondisi *immunocompromised*. Atas dasar kedua hal tersebut, kadar TNF- α plasma tidak hanya mencerminkan kondisi komplikasi kronis pasien LES berupa aterosklerosis/penebalan nilai KIM, namun juga dipengaruhi oleh berbagai kondisi dan terapi. Oleh karena itu, untuk lebih mudah mengenali berbagai faktor tersebut, dapat digunakan desain penelitian *case-control*, sedangkan pada penelitian ini desain penelitian yang digunakan adalah *cross sectional*.²⁶⁻⁸

Pada penelitian ini tidak dapat ditentukan *cut of point* kadar TNF- α plasma yang menyebabkan tebalnya nilai KIM arteri karotis pasien LES. Hasil penelitian ini didapatkan kadar TNF- α plasma dengan sebaran yang tidak normal, sehingga sulit menentukan kadar TNF- α plasma yang merupakan *cut of point* tebalnya nilai KIM arteri karotis pasien LES, dengan sensitifitas dan spesifisitas yang cukup.

Beberapa faktor perancu yang dianggap mempengaruhi hasil dilakukan analisa lebih lanjut dengan uji bedadidapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan usia yang bermakna pada subjek pasien LES dengan nilai KIM arteri karotis yang tebal dan tidak tebal ($p=0,038$). Hal ini sesuai dengan penelitian Belibou C *et al* yang menyatakan bahwa terdapat hubungan antara usia dengan nilai KIM ($r=0,476, p=0,04$).²⁵ Pada penelitian Smrzova *et al* menyatakan bahwa nilai KIM berhubungan bermakna dengan usia ($p<0,001$) dan lama sakit ($p=0,008$),²⁹ sedangkan pada penelitian ini terdapat perbedaan lama sakit yang bermakna pada subjek pasien LES dengan nilai KIM arteri karotis yang tebal dan tidak tebal ($p=0,016$).

Selain itu didukung oleh penelitian Manzi dan Sari RM yang berturut turut melaporkan bahwa lama sakit LES mempunyai korelasi positif dengan volume plak karotis dan nilai KIM.³⁰⁻¹ Variabel usia pada penelitian ini merupakan variabel perancu

yang paling berpengaruh dibandingkan variabel perancu yang lainnya. Hal ini ditunjukkan oleh hasil analisa multivariat (uji regresi logistik) dengan nilai $p=0,035$.

Penyakit LES sendiri berhubungan dengan berlebihnya kadar sitokin pro inflamasi dan pengobatan LES dengan kortikosteroid dosis >10 mg/hari akan memicu aterosgenesis. Pasien tanpa riwayat pengobatan steroid akan cenderung lebih memiliki plak aterosklerosis, yang dimungkinkan karena kontrol aktifitas penyakit yang kurang tepat.³² Pada penelitian ini juga menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna nilai KIM arteri karotis pasien LES dengan dosis steroid ($p=0,034$) dan lama steroid ($p=0,016$). Namun hal ini bertentangan dengan penelitian oleh Smrzova *et al* yang menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara dosis kumulatif prednison terhadap nilai KIM arteri karotis pasien LES.²⁹ Peran glukokortikoid dalam patogenesis aterosklerosis masih kontroversial.³³ Beberapa penelitian lainnya menunjukkan adanya efek proteksi penggunaan glukokortikoid pada dinding tunika intima pasien LES dengan efek tambahan yang kuat jika dikombinasikan dengan hydroxychloroquin.²⁹ Penggunaan steroid mempunyai efek yang menguntungkan dalam menurunkan aktifitas penyakit dan inflamasi, namun dosis kumulatif glukokortikoid akan memicu hipertriglisieridemia dan resistensi insulin dan berhubungan dengan tingginya kadar kolesterol plasma, tekanan darah dan perubahan berat badan pada pasien LES.³⁴ Manzi melaporkan bahwa pasien LES dengan pemberian pengobatan prednison lebih lama dan dosis kumulatif lebih besar akan memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami kejadian plak aterosklerosis.²

Berdasarkan beberapa hasil analisa data yang menunjukkan tidak didaptkannya hubungan bermakna antara faktor risiko aterosklerosis, yang merupakan faktor perancu pada penelitian ini, dengan KIM arteri karotis pasien LES dimungkinkan karena penyebab aterosklerosis multifaktorial. Beberapa faktor risiko lain belum diperiksa dan dianalisis, seperti riwayat kardiovaskuler, pemberian obat immunosupresan, faktor penanda inflamasi (hsCRP, homosistein) serta faktor kompleks imun (ACA, APL, antibodi $\beta 2$ -GPI).

Penelitian ini mempunyai banyak keterbatasan

dan kekurangan sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan subjek penelitian yang lebih besar dan melibatkan variabel-variabel lain yang berperan dalam proses terjadinya aterosklerosis. Selain itu perlu dilakukan penelitian lain dengan desain penelitian yang berbeda, seperti dengan menggunakan kontrol maupun penelitian prospektif dengan metode kohort.

SIMPULAN

Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar TNF- α plasma dengan nilai KIM arteri karotis baik yang tebal maupun yang tidak tebal pada pasien LES di RSUP Dr. Kariadi. Tidak terdapat korelasi positif antara kadar TNF- α plasma dengan nilai KIM arteri karotis pasien LES di RSUP Dr. Kariadi. Tidak dapat ditentukan nilai *cut-off point* kadar TNF- α plasma yang mempunyai korelasi bermakna dengan nilai KIM arteri karotis pasien LES di RSUP Dr. Kariadi.

DAFTAR PUSTAKA

- Perhimpunan Reumatologi Indonesia. Rekomendasi diagnosis dan pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik. 2011:1-41.
- Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen McWilliams L, *et al.* Age specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408-15.
- Gepner AD, Keevil JG, Wyman RA. Use of carotid intima-media thickness and vascular age to modify cardiovascular risk prediction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19:1170-4.
- Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H. Carotid intima media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke.* 2006; 37: 87-92.
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, *et al.* Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. ASE Consensus Statement. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2008;93-8
- Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ. Severe extra articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:70-5.
- Atherosclerosis and Lupus, editorial. *Rheumatology.* 2004;43:943-5
- Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus.* 2000;9(3):170-5.
- Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk. Theory versus practice. *Circulation.* 1999;100:1148-1150.
- Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiological Reviews.* 2006; 86(2):515-81.
- Young JL, Libby P, Schonbeck U. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thrombosis and Haemostasis.* 2002;88(4):554-67.
- Ohl K, Tenbrock K. Inflammatory Cytokines in Systemic Lupus Erythematosus, Review Article. Hindawi Publishing Corporation. *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* Volume 2011
- Mauzy CP, Teppo AM. Tumor necrosis factor in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989;32:146-50.
- Studnicka Benke A, Steiner G, Petera P, Smolen JS. Tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors parallel clinical disease and autoimmune activity in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol.* 1996;35:1067-74.
- Gabay C, Cakir N, Moral F, Roux Lombard P, Meyer O, Dayer JM. Circulating levels of tumor necrosis factor soluble receptors in systemic lupus erythematosus are significantly higher than in other rheumatic diseases and correlate with disease activity. *J Rheumatol* 1997;24:303-8.
- Aringer M, Stummvoll GH, Steiner G, Koller M, Steiner CW, Hofler E. Serum interleukin 15 is elevated in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:876-81.
- Zhu LJ, Landolt Marticorena C, Li T, Yang X, Yu XQ, Gladman DD, Urowitz MB, Fortin PR, Wither JE: Altered expression of TNF α signaling pathway proteins in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010;37:1658-66.
- Gómez D, Correa PA, Gómez LM, Cadena J, Molina JF, Anaya JM. Th1/Th2 cytokines in patients with systemic lupus erythematosus: is tumor necrosis factor alpha protective? *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:404-13.
- Pedreira CL, Aguirre MA, Barroja N, Cuadrado MJ. Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus: Role of Proinflammatory Cytokines and Therapeutic Approaches, Review Article. Hindawi Publishing Corporation. *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* 2010:1-4.
- Feingold, K. R., I. Hardardottir, C. Grunfeld. Beneficial effects of cytokine induced hyperlipidemia. *Z. Ernährungswiss.* 1998;37:66-74.
- Grunfeld, C., R. Feingold. Tumour necrosis factor, cytokines and the hyperlipidemia of infection. *Trends Endocrinol. Metab.* 1991;2:213-9.
- Hotamisligil, G.S., N.S. Shargill, B. M. Spiegelman. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity linked insulin resistance. *Science.* 1993;259:87-91.
- Williams E, Crespo C, Dorn J. Inflammatory Biomarkers and Subclinical Atherosclerosis in African American Women with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Journal of Health Disparities Research and Practice.* Spring, 2009;3(1):53-70.
- Roman MJ, Shanker BA, Davis A. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *The New England Journal of Medicine.* 2006;349(25):2399-406.
- Belibou C, Ancuta C, Ancuta E, Filos C, Chiriac R. Carotid intima media thickness and plaque as surrogate biomarkers

- of atherosclerosis among consecutive women with systemic lupus erythematosus. *Rom J MorpholEmbryol.* 2012;53(1):29-34.
26. Popa C, Netea MG, Van Riel PLCM, Van der JWM, Stalenhoefl AFH. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *Journal of Lipid Research* .2007; 48: 752-9
 27. JR Bradley. TNF-mediated inflammatory disease. *Journal of Pathology* , 2008;214:149
 28. Leader. *Annals of the Rheumatic Diseases*,1998;57:573-7.
 29. Smrzovaa A, Horaka P, Skacelovaa M, Hermanovab Z, Langovac K, Zadrazil J, et al. Intima media thickness measurement as a marker of subclinical atherosclerosis in SLE patient. *Biomed Pap Med FacUnivPalacky Olomouc Czech Repub.* 2014; 158(3):404-11
 30. Manzi S. Systemic lupus erythematosus: a model for atherogenesis? *Rheumatology* 2000;39:3539.
 31. Sari RM. Atherosclerosis Prevalence and The Correlation Between Atherosclerosis Risk Factors and Carotid Intima Media Thickness in Below 40 year old Women with Systemic Lupus Erythematosus, 2010.
 32. Pyrpasopoulou A, Chatzimichailidou S, Aslanidis S. Vascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Journal autoimmune Disease.* Hindawi Publishing Corporation. 2012:1-4
 33. Karp I, Abrahamowicz M, Fortin PR, Pilote L, Neville C, Pineau CA *et al.* Recent corticosteroid use and recent disease activity :independent determinants of coronary heart disease risk factors in systemic lupus erythematosus ? *Arthritis Rheum.* 2008;59:169-75.
 34. Sinicato NA, Cardoso PAS, Appenzeller S. Risk Factors in Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Current Cardiology Reviews.* 2013;9:15-9.

